

## **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ**

*Спиридонов С.В.*

*Витебский областной клинический онкологический диспансер*

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является главной «опухолью убийцей» в США и Европе. По данным статистики НМРЛ встречается в 87% всех случаев рака легкого. В структуре опухолей преобладает (70,8%) плоскоклеточный рак. Частота аденокарциномы составляет 24,7%, крупноклеточного рака - 2,0%. Среди 2,5% опухо-

лей смешанной структуры определится преимущественно сочетание плоскоклеточного и железистого рака(10).

НМРЛ ША НТВ ст. встречается в значительном числе случаев во всей группе НМРЛ 37, 6% и 11% соответственно.

Выбор лечебной тактики у больных ША – ПШВ ст.- сложная задача, так как говорить о биологическом радикализме операции оснований еще меньше, чем при менее распространенных опухолях. Если в хирургическом пособии больному не отказано, то лечение этих пациентов должно планироваться с обязательным дополнительным использованием лучевой или химиотерапии, арсенал которой в последние годы значительно пополнился новыми препаратами и схемами.

Последовательность применения этих методов во многом является предметом научных исследований. Клиницисты-онкологи хорошо знают остроту проблемы повышения эффективности лечебных воздействий при мелкоклеточном раке легкого.

В нашей стране и России остается популярным проведение адьювантной лучевой терапии. Мета-анализ в 2003 году 2128 больных НМРЛ, включенных в исследования по изучению роли послеоперационной лучевой терапии, показал, что у больных III стадией и с N2 проведение лучевой терапии не ухудшало, но и не улучшало результаты хирургического лечения. На сегодня не существует более современных исследований, которые бы продемонстрировали положительный эффект послеоперационной лучевой терапии на частоту рецидивов и увеличение продолжительности жизни.

На основании проведенного мета-анализа только больным III стадией НМРЛ с наличием N2, в общем удовлетворительном состоянии после выполненного оперативного вмешательства возможно проведение лучевой терапии, которая уменьшает риск местного рецидива, но не оказывает существенного влияния на общую продолжительность жизни.

В то же время не следует забывать, что сомнительный положительный эффект послеоперационной лучевой терапии может нивелироваться отрицательным воздействием на нормальные ткани, которое возникает из-за большого объема облучения, высоких суммарных доз, особенностей кобальтового излучения. Должна использоваться современная радиационная техника, которая уменьшает риск серьезных отдаленных последствий. Это особенно важно, так как после операции наблюдается нарушение функции легкого и происходит длительное восстановление оставшегося легкого, особенно при наличии хронических изменений, связанных с курением (1).

Исследованиями ряда авторов установлено, что в 80% случаев основной причиной смерти после радикальной операции по поводу НМРЛ 3 ст. является прогрессия процесса с отдаленными метастазами (12,4). Поэтому понятен интерес онкологов к системному воздействию на опухоль.

После многих лет безуспешных попыток разработки адъювантной терапии больных операбельным НМРЛ III ст. (N2) в последние годы выполнены ряд крупных рандомизированных исследований (8,13), доказывающий необходимость проведения системной терапии после оперативного вмешательства. Исследование ANITA является последним в данной группе. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о преимуществе адъювантной химиотерапии перед одним только хирургическим лечением, которая достоверно увеличила показатели безрецидивной выживаемости, уменьшив риск прогрессирования на 26%, и общей выживаемости, уменьшив риск смерти на 21%. Авторы делают вывод, что адъювантная химиотерапия должна быть стандартным лечебным подходом после радикальной операции у больных НМРЛ III ст. (N2). Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов по практическому применению адъювантной химиотерапии.

Однако, отказываться от применения послеоперационного облечения при поражении лимфоузлов средостения следует с чрезвычайной осторожностью, особенно учитывая относительно невысокий уровень диагностики и хирургической техники в ряде онкологических учреждений. Поэтому ведутся исследования изучающие применение лучевой терапии с последующей химиотерапией в адъювантном режиме.

Учитывая то, что хирургический метод является основным в лечении рака легкого, и III ст. в частности, увеличению резектабельности и операбельности предается важное значение. К началу 21 века в большинстве развитых стран мира наметилась тенденция к выполнению онкохирургических вмешательств при раке легкого и опухолях средостения, в крупных региональных многопрофильных центрах на базе кардиоторакальных отделений. В таких клиниках лечение проводится не узкими специалистами по торакальной хирургии или онкохирургии, а специализированными мультидисциплинарными бригадами.

Таким образом, начиная с первых операций, выполненных по поводу рака легкого, и до сегодняшнего дня произошли кардинальные изменения структуры торакальных отделений, а главное – такие отделения перешли от рассмотрения узкой проблемы рака легкого к широким аспектам торакальной хирургии. Это позволяет расширить воз-

возможности хирургического лечения рака легкого в сторону операций при местнораспространенном раке легкого, и с выраженной сопутствующей сердечной патологией с использованием последних достижений анестезиологии, сосудистой хирургии и кардиохирургии вплоть до выполнения операций с искусственным кровообращением, и даже с трансплантацией легкого (6,9).

Кроме того, большие надежды возлагаются на использование лучевой терапии и химиотерапии в неоадьювантном режиме для перевода опухолевого процесса из нерезектабельного состояния в резектабельное и уменьшение метастатического потенциала опухоли.

Идея использовать лучевую терапию для повышения резектабельности опухоли начала реализовываться уже в 60-е годы. Необходимо отметить результаты трех сравнительных клинических испытаний при НМРЛ, опубликованные в 70-е годы. Shields (11) сообщил результаты лечения 331 больного, в кооперированном исследовании NCI (14) участвовало 568 больных и опыт МНИОИ (3) обобщал лечение 413 больных. Больным проводилось предоперационное облучение и режиме обычного фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе 30-60 Гр. Операция выполнялась через 3-6 недель после завершения облучения. Не выявлено преимуществ комбинированного метода по показателям операбельности, резектабельности и 5-летней выживаемости, но отмечено ухудшение непосредственных результатов лечения.

Отрицательные результаты этих ранних рандомизированных исследований эффективности предоперационной лучевой терапии привели к тому, что лучевая терапия одна перестает применяться в предоперационном периоде с целью перевода опухоли в резектабельное состояние и в немногочисленных современных клинических исследованиях III фазы при исходно неоперабельном НМРЛ III стадии самостоятельная роль индукционной лучевой терапии в повышении резектабельности не изучалась. Однако в последнее время появляются новые данные об эффективности индукционной лучевой терапии дающие положительный результат(2).

Предварительные результаты применения индукционной химиотерапии у первично неоперабельных больных IIIA-B стадии НМРЛ свидетельствуют о возможности выполнения радикальной операции после регрессии опухоли и увеличении выживаемости в этих прогностически неблагоприятных группах, что позволяет оптимистично оценивать возможности перевода больных в операбельное состояние за счет регрессии опухоли при неоадьювантной химиотерапии (7,15).

О преимуществе неoadъювантной химиолучевой терапии перед неoadъювантной химиотерапией говорить в настоящее время рано, так как известны результаты лишь одного рандомизированного исследования (III фаза), в котором изучалась сравнительная эффективность предоперационной ПХТ и конкурентной химиолучевой терапии с последующей операцией (5). Предварительные результаты этого исследования показали более высокую эффективность конкурентной химиолучевой терапии у первично неоперабельных больных НМРЛ. К сожалению, окончательные результаты так и не были опубликованы.

Учитывая появление новых схем лечения, высокоэффективных химиопрепаратов, новых подходов в лучевой терапии (увеличение физической дозы, конформальная пространственная лучевая терапия - 3D-CRT, эндобронхиальное облучение -brachytherapy, интраоперационная лучевая терапия), увеличение биологической дозы (гиперфракционирование, радиосенсибилизация), разработка и внедрение комбинированных и симультантных оперативных вмешательств позволяет надеяться на улучшение в лечении такого тяжёлого недуга как НМРЛ 3ст.

#### Литература:

1. Давыдов М И, Полоцкий Б Е. Рак легкого - М : Радикс, 1994
2. Жарков В.В., Курчин В.П., Моисеев П.И. Комбинированное лечение первично неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого IIIA-B стадии // Онкология на рубеже 21 века. Возможности и перспективы. Москва - 1999 - С.99-100
3. Павлов А.С., Пирогов А.И., Трахтенберг А.Х. Лечение рака легкого - М. Медицина, 1979,—312 с
4. Рукосуев А.А., Трахтенберг А.Х., Котляров Е.В. Медиастинальная лимфодиссекция при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого // Торакальная онкохирургия / Под ред. В.И. Чиссова и др - М., 1994 - С. 65-75
5. Fleck J., Camaro J., Godoy D. et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer. Preliminary report of a phase III prospective randomised trial. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol - 1993.-Vol 12 -P 333.
6. Hasegawa S., Bando T., Isowa N., et al. The use of cardiopulmonary bypass during extended resection of non-small cell lung cancer // Int. Thorac. Cardiovasc. Surg -2004. -P 676-679.
7. Induction chemotherapy in inoperable stage IIIA-B and IV NSCLC patients, evolution and survival Stathopoulos G.P., Malamos N.A., Papakostas P. et al // Ann Oncol - 1998 - Vol 9, Suppl 4 - P 98
8. S Le Chevalier T. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT) cisplatin-based chemotherapy versus no chemotherapy in 1867 patients with resected non-small cell lung cancer. Proc. ASCO 2003, 22. 2 (abstract 6).
9. Neville W.E., Langston H.T., Corell N., Maden H. Cardiopulmonary bypass during pulmonary surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg -1965 -vol.50 - P 693-699.

10. Page N, Read W, Tierney M, et al. The epidemiology of small cell lung cancer. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18-21, 2002; Orlando, Florida. Abstract 1216
11. Shields T.W. Preoperative radiation therapy in the treatment of bronchial carcinoma // *Cancer* .- 1972, Vol. 30 - P. 1388-1394.
12. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. Patterson G.A., Piazza D., Pearson F.G. et al. // *Ann Thorac. Surg* - 1987 - Vol. 43.-P. 155-159
13. Strauss G., Herndon J., Maddaus M. et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC). Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc ASCO* 2004, 23 17 (abstract 7019).
14. Warram J. Preoperative irradiation of cancer of the lung. final report of a therapeutic trial. A collaborative study // *Cancer*- 1975 - Vol. 36.-P. 914-925.
15. Zukowska H., Zwolinski J. [Early results of chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer] // *Pneumonol Alergicopol. Pol.* 1996 - 64.- P. 774-779.